

Aus der Urologischen Klinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

EINFLUSS VON GESTONORON-CAPRONAT UND CYPROTERON-ACETAT
AUF AUFNAHME UND STOFFWECHSEL VON TESTOSTERON IM
MENSCHLICHEN PROSTATA-ADENOM: IN VIVO-UNTERSUCHUNGEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
GÜNTER LEWARK
aus Kaiserslautern

MAINZ 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0116



Aus der Urologischen Klinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz

EINFLUSS VON GESTONORON-CAPRONAT UND CYPROTERON-ACETAT
AUF AUFNAHME UND STOFFWECHSEL VON TESTOSTERON IM
MENSCHLICHEN PROSTATA-ADENOM: IN VIVO-UNTERSUCHUNGEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
GÜNTER LEWARK
aus Kaiserslautern

MAINZ 1975

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. Langendorf

Referent: Prof. Dr. Orestano

Korreferent: Prof. Dr. Hohenfellner

INHALT

Seite

1.1. Einleitung	1
1.2. Geschichtliches	4
1.3. Anatomie und Pathologie	5
1.4. Biosynthese und Metabolismus des Testosteron	6
1.5. Androgenmetabolismus in der Prostata	8
1.6. Die Bedeutung des Dihydrotestosteron für die Ätiologie des Prostata-Adenoms	12
2.1. Die Möglichkeiten konservativer Prostata-Adenom-Therapie	15
2.2. Arbeitshypothese	20
3. Material und Methodik	21
4. Ergebnisse	25
5. Diskussion	31
6. Zusammenfassung	38
7. Quellennachweis	40
8. Anhang: Statistische Auswertung	47

1.1. EINLEITUNG

65% aller amerikanischen Männer über 60 Jahren leiden an einem Prostata-Adenom (Flocks, 1964). Die gleiche Häufigkeit dieser Erkrankung kann man auch für die Bundesrepublik Deutschland annehmen. Diese Aussage deutet auf die beiden Tatsachen hin, die das Prostata-Adenom besonders charakterisieren. Einmal das ungewöhnlich häufige Vorkommen der Krankheit und die Verbindung mit dem steigenden Alter. Wirklich exakte Daten über die Zahl der Prostatakranke werden schwer zu erhalten sein, denn klare diagnostische Kriterien sind nicht zu definieren. Die Prostata entwickelt sich ohne genaue Trennlinie vom Normalen zum Pathologischen, und erst wenn der Patient wegen der typischen Symptome wie Harnsperrre und Überlaufblase eine Behandlung braucht, wird ein Prostata-Adenom diagnostiziert.

Die Ausprägung der klinischen Symptome steht jedoch in keinem klaren Verhältnis zur Größe des Prostata-Adenoms, da auch Männer ohne irgendwelche Beschwerden Träger großer Prostata-Adenome sein können, sowie bei Patienten mit starken Beschwerden sehr wohl ein kleines Adenom die Ursache sein kann (Smith, 1968).

Die steigende Lebenserwartung als Folge der Verbesserung der allgemeinen Gesundheitsfürsorge sowie der weitere Ausbau der Vorsorgeuntersuchung des Mannes lassen eine weitere Zunahme der Fälle mit Prostata-Adenom erwarten.

Die heute noch übliche chirurgische Behandlung wird meist im 7. Lebensjahrzehnt durchgeführt. Dies hat zur Folge, daß die Patienten auf Grund noch anderer organischer Erkrankungen ein erhöhtes Operationsrisiko tragen. Die Mortalität wird sehr verschieden angegeben; sie dürfte bei 3% liegen.

Deshalb werden schon seit vierzig Jahren zahlreiche Versuche unternommen, das Prostata-Adenom konservativ zu behandeln. Dies wurde hauptsächlich durch die Gabe von Androgen und Östrogen oder einer Kombination von beiden Hormonen gemacht. Ausschlaggebend dafür war die Erkenntnis, daß

a) eine präpubertale Kastration oder hypophysärer Hypogonadismus Wachstum und Entwicklung der Prostata verhindert (Heller, 1943), und

b) postpubertale Kastration eine Atrophie dieses Organs nach sich zieht (Huggins, 1940).

Beide Erscheinungen können durch exogene Androgen-Gabe verhindert werden.

Die medikamentöse Therapie des Prostata-Adenoms konnte jedoch keine klaren Erfolge erzielen. Sie führte auch nicht zu einem Verständnis von Ätiologie und Pathogenese. Dieses ist jedoch notwendig zur Entwicklung eines logischen Fundaments für die Behandlung einer Krankheit. Erst in den sechziger Jahren gelang es adäquate Labormethoden zu entwickeln. Mit ihnen konnte man genaue Bestimmungen von Hormonkonzentrationen in Blut und Prostata machen.

Auch wurde es dadurch möglich, genaue quantitative und qualitative Untersuchungen des Androgenmetabolismus durchzuführen. Weitere Untersuchungen über die hormonale Abhängigkeit der Prostata und besonders des Prostata-Adenoms sind notwendig. Sie können zur Entwicklung und Erprobung neuer Substanzen dienen, die eine wirksame konservative Therapie möglich machen. Da eine signifikante Herabsetzung der Mortalität nach Operation durch verfeinerte chirurgische Techniken nicht zu erwarten ist, muß dieser Sparte der experimentellen und klinischen Forschung besondere Bedeutung zugemessen werden.

In dieser Arbeit soll die Wirkung zweier verschiedener Substanzen auf den Androgenmetabolismus im menschlichen Prostata-Adenom untersucht werden.

1.2. GESCHICHTLICHES

Erste Erwähnung der Abhängigkeit der Prostata von der Hodenfunktion finden wir schon 1792 bei Hunter. Aber fast 150 Jahre konnte das Wissen darüber nicht entscheidend erweitert werden. Erst nach Reindarstellung und Synthese des Testosterons machte die Erforschung dieses Gebietes Fortschritte. Die Isolierung und Kristallisierung des Testosterons gelang 1935 erstmals dem Deutschen Butenandt. Schon kurz darauf folgten die ersten erfolglosen Versuche konservativer Prostata-Adenom-Therapie. Huggins (1940, 1947) leitete die Untersuchungen über die Wirkung des Testosterons und über die ätiologischen Grundlagen des Prostata-Adenoms ein. 1965 führte Geller die ersten erfolgreichen Adenom-behandlungen mit Hydroxy-Progesteron-Capronat durch. In den letzten fünf Jahren gelang es, den Wirkungsmechanismus der androgenen Hormone auf zellulärer Ebene genauer zu erforschen.

1.3. ANATOMIE UND PATHOLOGIE

Die Prostata ist eine tubulo-alveoläre Drüse. Das sekretorische Epithel ist je nach dem Funktionszustand hoch, kubisch oder flach. Tubuli und Alveoli sind in ein Stroma eingelagert, bestehend aus Bindegewebe und glatten Muskelfasern mit einer reichen Blutversorgung.

Man kann die menschliche Prostata in zwei Teile unterteilen. Eine innere Gruppe von Mucosa- und Submucosa-Drüsen, die direkt um die Urethra herumgelegt sind, werden als periurethrale Drüsen bezeichnet. Sie werden umschlossen durch die weitaus größere Gruppe der sogenannten echten Prostata-Drüsen. Diese Einteilung ist wegen der für die jeweilige Gruppe typischen pathologischen Veränderungen bedeutsam.

Die Einteilung der Prostata nach Lowsley (1912) in fünf Lobi - anterior, medianus, posterior und zwei laterales - bezeichnet nur anatomische Gruppierungen der Drüse und scheint keine funktionelle Signifikanz zu haben.

Regressive Veränderungen treten zuerst meist auf einzelne Herde begrenzt und später auf die ganze Drüse übergreifend auf. Bei den periurethralen Drüsen führt dies zu Hyperplasie, bei der äußeren Prostata zur Atrophie, der manchmal Hyperplasien und Neoplasien folgen. Nach Franks (1974) hat sich gezeigt, daß das ganze Gewebe der periurethralen Drüsen, sowohl Epithel als auch Stroma, mit Hyperplasie auf den Reiz reagiert, der das Prostata-Adenom hervorruft.

1.4. BIOSYNTHESE UND METABOLISMUS DES TESTOSTERON

Die wichtigsten androgenen Hormone, die in den Hoden produziert werden, sind Testosteron, Dihydrotestosteron und Androstendion. Das Testosteron ist davon das am stärksten wirksame Androgen. Seine genaue Bezeichnung ist Androst-4-en-17-beta-3-on. Es kann noch in anderen Organen wie Ovarien, Nebennieren, Leber u.a. neu gebildet werden. Diese Produktionsstätten sind aber von untergeordneter Bedeutung. Der Bildungsort in den Hoden sind die Leydig-schen Zwischenzellen, wo etwa 95% des gesamten Testosteron hergestellt wird.

Die einzelnen Produktionsschritte und Synthesewege sind in Abbildung 1 dargestellt.

Ausgangspunkt ist das Cholesterol. Es wird durch Abspaltung einer Seitenkette in Pregnenolon umgewandelt. Von hier führen verschiedene Wege über Progesteron bzw. Dehydroepiandrosteron zur Bildung des Testosterons. Im Plasma wird Testosteron an ein Protein gebunden. Diese Bindung ist leicht reversibel. So kann das Hormonangebot sehr schnell an den jeweiligen Bedarf angepaßt werden. Lediglich 0,2 bis 3% des Testosterons ist ungebunden und kann biologisch aktiv werden. 42% sind an ein Albumin und 58% an ein beta-Globulin, das Testosteron-bindende-Globulin (TeBG) gebunden (Rosenfield, 1971).

Der größte Teil der androgenen Steroide wird von der Leber aufgenommen und in 5alpha- wie auch 5beta-Reduktionsprodukte umgewandelt; diese werden, im Unterschied zu

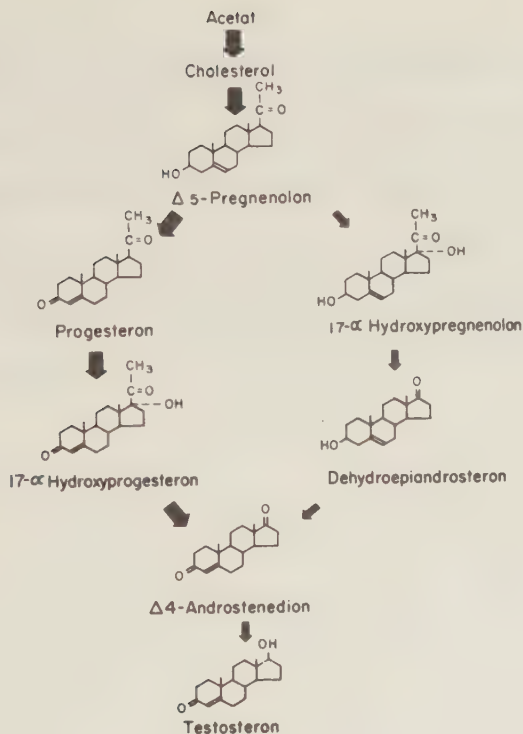


Abbildung 1: Wege der Testosteron-Bildung

(nach Williams: Textbook of Endocrinology,
Saunders Company 1969, Seite 412)

den Zielorganen, an Schwefelsäure und Glukuronsäure konjugiert und über die Niere ausgeschieden (Knapstein et al., 1971; Martin et al., 1971). Da aber die Abbauprodukte anderer Steroidhormone ebenfalls im Harn ausgeschieden werden, läßt sich aus der Messung der 17-Ketosteroide im Harn keine Aussage machen über die Androgenaktivität im Organismus oder über die Funktion der Testosteronproduktion in den Hoden.

1.5. ANDROGENMETABOLISMUS IN DER PROSTATA

Es hat sich gezeigt, daß auch die Messung der Hormonkonzentrationen im Plasma allein nicht viel weiterführt. Die Prostata ist in der Lage, androgene Hormone in weit höherem Maße als andere Gewebe aufzunehmen und in stark wirksame Metaboliten umzuwandeln. Schon kurze Zeit nach einer Testosteron-Injektion läßt sich eine Akkumulation in der Prostata der Ratte nachweisen (Bruchowsky und Wilson, 1968). Ähnlich ist es beim Menschen, wie es Becker und Mitarbeiter (1971) zeigen konnten. Sie fanden nach Injektion von radioaktiv markiertem Testosteron in normalem menschlichem Prostatagewebe eine zwei- bis dreifach erhöhte Gesamtaktivität im Vergleich zum Muskel vor. Das in die Prostata aufgenommene Testosteron wird sehr schnell umgewandelt. Der Hauptmetabolit des Testosteron ist das 5 α -Dihydrotestosteron. Dies ist das übereinstimmende Ergebnis sowohl nach in-vitro-Versuchen (Siiteri und Wilson, 1970; Fang et al., 1969; Harper et al., 1974) als auch nach in-vivo-Untersuchungen (Pike, 1970). Durch eine weitere Reduktion entsteht daraus Androstandiol. Bei in-vitro-Inkubationen von radioaktivem Testosteron mit Ratten-Prostata ergaben Dihydrotestosteron und Androstandiol zusammen mit dem Testosteron etwa 90% der wiederaufgefundenen Aktivität (Bruchowsky und Wilson, 1968). Als weitere Stoffwechselprodukte können Androstendion, das in reversiblen Gleichgewicht mit Testosteron

steht, und polare Fraktionen nachgewiesen werden.

Die einzelnen Stoffwechselschritte des Testosteron werden durch Enzyme katalysiert. Bei Inkubation von Testosteron mit Prostata-Nuclei konnte lediglich Dihydrotestosteron als Metabolit festgestellt werden. Dagegen entstanden als Stoffwechselprodukte des Testosteron nach Inkubation mit der Cytoplasma-Fraktion Dihydrotestosteron und Androstadiol. Inkubation von Dihydrotestosteron mit der Cytoplasma-Fraktion ergibt Androstadiol.

Diese Befunde lassen folgende Schlüsse zu: Ein sowohl im Kern als auch im Cytoplasma enthaltenes 5alpha-Reduktase-Enzym führt zur Umwandlung von Testosteron zu 5alpha-Dihydrotestosteron. Die nur im Cytoplasma vorhandene 3alpha-Keto-Reduktase macht den Schritt vom Dihydrotestosteron zum Androstadiol.

Das Enzym 5alpha-Reduktase konnte von Moore und Wilson (1972) lokalisiert auf der Kernmembran von Zellen der Ratten-Prostata nachgewiesen werden.

Fang und Mitarbeiter (1969) stellten fest, daß Dihydrotestosteron nach Injektion von H^3 -Testosteron selektiv in Prostata-Zellkernen gespeichert wurde. Der Bindungsort im Kern ist das Chromatin, der Ort der aktiven Gentranskription, wo Dihydrotestosteron die RNA-Synthese beeinflusst. Ähnliche Untersuchungsergebnisse werden von Wilson und Loeb (1965) berichtet.

Wenn man Prostata-Zellkerne kastrierter Ratten isoliert und dann mit H^3 -Testosteron oder H^3 -Dihydrotestosteron

inkubiert, dann läßt sich keine Retention von proteingebundenem Dihydrotestosteron feststellen. Erst nach Zugabe der Cytosol-Fraktion konnten Fang und Mitarbeiter (1969) zeigen, daß der Kern nun Dihydrotestosteron an ein Protein gebunden retiniert.

Aus diesen und ähnlichen Ergebnissen kann man folgende Hypothese über den Wirkungsmechanismus der Androgen-Hormone ableiten. Testosteron wird im Cytosol oder an der Kernmembran zu Dihydrotestosteron umgewandelt und an ein spezifisches makromolekulares Protein gebunden. Dieser Steroid-Protein-Komplex wandert in den Kern und lagert sich an spezifischer Stelle des Chromatins an. Das ist der Ort der aktiven Gentranskription, wo Dihydrotestosteron in seiner gebundenen, aktiven Form die Proteinsynthese beeinflusst (Fang et al., 1969; Geller, 1974).

All diese Befunde bekräftigen die Vermutung, daß das Testosteron nur eine Transportform der Androgene ist, und erst in den Zielorganen in aktive und stark wirksame Formen wie Dihydrotestosteron umgewandelt wird. Auch das Androstadiol soll nach Schmiel und Mitarbeiter (1973) weit- aus wirksamer als das Testosteron sein, allerdings mit anderen Effekten und anderem Angriffsort auf zellulärer Ebene. Die Konzentration und Retention von Dihydrotestosteron im Kern von Prostata-Zellen ist zu jedem Zeitpunkt höher als die von Testosteron.

Mainwaring (1969) stellte fest, daß noch andere androphile Proteine mit niedrigerer Bindungsspezifität im Pro-

stata-Gewebe nachweisbar sind. Sie sind in großer Anzahl vorhanden und stellen eine Art Speicher dar für die androgenen Hormone. Sie binden die Androgene in unveränderter Form, stehen aber im Gleichgewicht mit den echten Proteinrezeptoren.

Diese Androgen bindenden Strukturen können sehr wichtig sein bei der Erforschung der Gründe für die Akkumulation des Dihydrotestosteron in der Prostata. Das aber ist ein wichtiger ätiologischer Faktor in der Entstehung einer Prostata-Hypertrophie, der noch immer einer genaueren Klärung bedarf.

1.6. DIE BEDEUTUNG DES DIHYDROTESTOSTERON FÜR DIE PATHIOLOGIE DES PROSTATA-ADENOMS

Eine vergleichende Untersuchung von normaler und hypertrophierter Prostata wurde von Siiteri und Wilson (1970) durchgeführt. Sie erhielten folgende Ergebnisse.

Die Dihydrotestosteron-Konzentration im Prostata-Adenomgewebe war 5 mal höher als im normalen Drüsengewebe.

Die Testosteron- und Androstandion-Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gewebetypen. Ein Vergleich der Dihydrotestosteron-Konzentration im periurethralen und peripheren Drüsengewebe, sowohl der normalen als auch der hypertrophierten Prostata, ergab folgendes.

Die Dihydrotestosteron-Konzentration ist in der inneren Drüsenregion gegenüber der äußeren um das 2-3 fache erhöht.

In der hypertrophierten Prostata ist der Dihydrotestosterongehalt immer im periurethralen Bereich im Vergleich zum äußeren Drüsenanteil sehr hoch. Dieser Vergleich ist in sofern von Bedeutung, weil das Prostata-Adenom als klar abgrenzbarer Prozeß im periurethralen Drüsenbezirk beginnt und sich auch im fortgeschrittenen Stadium ausschließlich auf diesen Bereich beschränkt.

Bei der Untersuchung der Dihydrotestosteron-Bildung pro Zeiteinheit konnten die Autoren jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen normaler und hypertrophierter Prostata feststellen. Ebenso wenig konnten die Untersucher einen qualitativen Unterschied im Metaboli-

sierungsmuster erkennen.

Die Gründe für die Akkumulation des Dihydrotestosteron im periurethralen Gewebe und besonders im hypertrophierten Drüsenanteil bleiben jedoch weiter unklar. Tatsache ist, daß auf Grund der hier vorgelegten Untersuchungsergebnisse es genausogut möglich ist, daß die Anhäufung des Dihydrotestosteron mehr eine Folge als eine Ursache der Prostata-Hypertrophie ist.

Jedoch gibt es noch andere Befunde, die hingegen für eine kausale Wirkung des Dihydrotestosteron auf die Entwicklung des Prostata-Adenoms sprechen.

Gloyna und Wilson (1969) konnten zeigen, daß die Dihydrotestosteron-Bildung mit der Größe der Prostata beim erwachsenen Tier bei 11 Spezies korreliert.

Dihydrotestosteron bewirkt bei Prostata-Gewebekulturen eine Induktion der Zellproliferation, während Androstan-diol ineffektiv bleibt.

Durch Gaben von Dihydrotestosteron über 9 Monate konnte beim Hund ein Prostatawachstum hervorgerufen werden (Gloyna et al., 1970). Bei keinem der Hunde wurde jedoch ein Prostata-Adenom nachgewiesen. Gloyna erklärt dies mit der relativ kurzen Zeit der Dihydrotestosteron-Gabe.

Giorgi und Mitarbeiter (1971) konnten zeigen, daß bei stark erhöhtem Androgenangebot die Steroidaufnahme im Adenomgewebe überproportional steigt, während die Metabolisierungsrate sinkt. Diese Erscheinung könnte auf eine nachlassende Fähigkeit des Enzymapparates, Steroidhormone zu metabolisieren, hinweisen. Die Akkumulation

von unmetabolisiertem Dihydrotestosteron kann auch durch eine Überzahl an Speicherrezeptoren (Mainwaring, 1969) gegenüber den spezifischen Steroid-Rezeptoren im Adenomgewebe bedingt sein.

zusammenfassend kann man sagen, daß Dihydrotestosteron sehr wahrscheinlich ein wichtiger ätiologischer Faktor bei der Entwicklung eines Prostata-Adenoms ist. Doch gerade dieser Punkt muß durch weitere Untersuchungen noch genau geklärt werden.

2.1. DIE MÖGLICHKEITEN KONSERVATIVER PROSTATA-ADENOM- THERAPIE

Die ersten grundlegenden Angaben über die hormonelle Abhängigkeit der Prostata und des Prostata-Adenoms finden wir bei White (1895) und Cabot (1896), die beide über die therapeutische Wirksamkeit der Kastration beim Prostata-Adenom berichten. 1940 veröffentlichte Miggins seine Studie über den Effekt der Kastration auf das Prostata-Adenom. Moore (1944) konnte zeigen, daß das Prostata-Adenom bei Eunuchen und Eunuchoiden nicht vorkommt. Schon in den dreißiger Jahren, nachdem die ersten synthetischen Androgene und Östrogene verfügbar waren, wurden die ersten Versuche einer hormonellen Therapie der Prostata-Hypertrophie unternommen. Um eine angenommene Verschiebung des Androgen-Östrogen-Verhältnisses auszugleichen, gaben die verschiedenen Behandler entweder Androgen oder Östrogen oder eine Kombination von beiden Hormonen. Die Ergebnisse waren jedoch insgesamt negativ, denn bei Anlegung objektiver Beurteilungskriterien konnten keine Verbesserungen festgestellt werden.

Die erste erfolgreiche konservative Behandlung des Prostata-Adenoms gelang Geller (1965) mit dem Gestagen 17alpha-hydroxy-Progesteron-Capronat. Er konnte bei 10 Patienten nach 2 bis 14 monatiger Therapie Verbesserungen nachweisen, die durch Messung des Residualvolumens und histologische Untersuchungen objektiviert werden konnten.

Im Tierexperiment untersuchten Hahn und Mitarbeiter (1968) die Wirkung der Gestagene Hydroxy-Progesteron-Capronat, Progesteron und Gestonoron-Capronat. Sie konnten einen signifikanten Rückgang des Prostatagewichts nachweisen, den sie mit einem direkten Einfluß auf den Androgen-Metabolismus in der Prostata sowie mit einem antigonadotropen Effekt der Gestagene erklärten.

Bei Versuchen mit erwachsenen, kastrierten Ratten in vivo konnten Stern und Eisenfeld (1971) eine Reduktion der Dihydrotestosteron-Bildung nach H^3 -Testosteron-Injektion durch Progesteron feststellen.

Tveter und Aakvaag (1969) wiesen bei in-vivo-Versuchen eine Verminderung der Aktivitätsaufnahme in Samenblase und Prostata nach Gabe von radioaktiv markiertem Testosteron durch Progesteron nach.

Grundsätzlich bestehen drei Möglichkeiten, wie in Frage kommende Substanzen auf die Prostata und den Androgen-Stoffwechsel einwirken können. Erstens, die Fähigkeit des Zielorgans, Androgen aufzunehmen, wird beeinflusst. Zweitens, die Umwandlung des Testosterons in seine Reduktionsprodukte wird verändert, und die dritte Möglichkeit ist, daß die Bindung an die Steroid-Rezeptoren in der Zelle inhibiert wird.

Weder Stern noch Tveter konnten eine schlüssige Aussage über den Wirkungsmechanismus des Progesteron und seiner Abkömmlinge machen. Altwein und Mitarbeiter (1974) stellen in in-vitro-Untersuchungen bei der Inkubation von

menschlichem Prostata-Adenomgewebe mit radioaktivem Testosteron und gleichzeitiger Zugabe von Progesteron oder Gestonoron-Capronat eine starke Hemmung der Bildung von 5alpha-Reduktionsprodukten fest.

Bei in-vivo-Versuchen maßen Orestano und Mitarbeiter (1974) nach Vorbehandlung mit Gestonoron-Capronat eine hochgradige Reduktion der Testosteron-Aufnahme in das menschliche Prostata-Adenom. Eine Veränderung der Metabolitenneubildung ist nicht nachweisbar.

Die Wirkung des Anti-Androgens Cyproteron-Acetat untersuchten Stern und Eisenfeld (1971) bei der Ratte. Sie stellten eine Reduktion der Androgenaufnahme fest. Eine Veränderung der Bildung der Reduktionsprodukte war nicht meßbar. In Übereinstimmung mit Walsh und Korenmann (1971) erklären die Autoren den Wirkungsmechanismus des Cyproteron-Acetat mit der Hemmung der Bildung des Dihydrotestosteron-nucleus-Chromatin-Komplexes. Ähnliche Befunde werden von Geller (1969) und Fang (1971) vorgelegt.

Ob man diese Ergebnisse, die durch Untersuchungen an Ratten gewonnen wurden, ohne weiteres auf das menschliche Prostata-Adenom übertragen kann, muß noch genauer geklärt werden. Der entscheidende Punkt in dem Wirkungsmechanismus des Cyproteron-Acetat bei der Ratte ist sehr wahrscheinlich die Inhibition der Steroid-Protein-Bindung. Beim Menschen sind die Daten bezüglich der Steroid-Protein-Bindung unvollständig. Es ist daher gut möglich, daß die Prostata der Ratte kein überzeugendes Modell

für die hypertrophierte Prostata beim Menschen ist. Ein Anhaltspunkt dafür konnte die Tatsache sein, daß Östrogen, das keine klinischen Erfolge bewirkt, bei in-vitro-Versuchen mit menschlichem Prostata-Adenomgewebe ebenfalls die spezifischen Steroid-Protein-Bindungen in Cytoplasma und Kern inhibieren kann (Geller, 1974). Die Ähnlichkeit der biochemischen Wirkungsweise des Östrogen mit der der Anti-Androgene, und der Unterschied, in ihrer klinischen Effektivität zeigt, wie schwierig es ist, selbst nach genauerer Kenntnis des Androgen-Metabolismus in der Vorsteherdrüse die richtigen Schlüsse der Ätiologie des Prostata-Adenoms zu ziehen. Dies ist aber notwendig, um eine wirksame medikamentöse Therapie der Prostata-Erkrankung weiter entwickeln zu können.

Orestano und Mitarbeiter (1974) inkubierten menschliches Prostata-Adenomgewebe mit radioaktiv markiertem Testosteron bei gleichzeitiger Zugabe von 1 bzw. 2 mikro g Cyproteron-Acetat. Sie konnten keinen Unterschied im Ausmaß der Neubildung von 5alpha-Reduktionsprodukten zwischen den Kontrollinkubaten und denen nach Zugabe von Cyproteron-Acetat messen. Auch hier gab es also keine Beeinflussung der Reduktionsenzyme des Testosteron in der Prostatazelle.

In verschiedenen Versuchsreihen wurde die therapeutische Wirksamkeit der Gestagene und des Anti-Androgens Cyproteron-Acetat untersucht.

Erste Erfolge mit 17alpha-hydroxy-Progesteron-Capronat

konnte wie schon oben erwähnt Geller (1965) berichten. Das weitaus stärkere 19nor-17alpha-hydroxy-Progesteron-Capronat (Gestonoron-Capronat) wurde von Nuri und Hochberg (1970) mit gutem Erfolg bei 41 Patienten angewandt. Günstige Behandlungsergebnisse mit Gestonoron-Capronat werden auch von Vahlensieck und Godde (1968) berichtet. Ebenfalls erfolgversprechend ist die Behandlung mit Cyproteron-Acetat. Nach Gabe von 50mg/die sahen Scott und Wade (1969) bei 15 Patienten mit Prostata-Adenom eine Besserung sowohl objektiver als subjektiver Parameter. Vahlensieck und Godde berichten auch über positive Effekte des Cyproteron-Acetat bei Patienten mit hypertrophierter Prostata. Diese insgesamt positive Beurteilung des Cyproteron-Acetat bezüglich der Behandlung des Prostata-Adenoms, sowie auch die klinischen Erfahrungen mit diesem Anti-Androgen beim Prostata-Carcinom, machen eine weitere Erforschung nicht nur des Cyproteron-Acetat notwendig und für die nähere Zukunft auch erfolgversprechend.

2.2. ARBEITSHYPOTHESE

Durch diese in-vivo-untersuchungen an Patienten mit Prostata-Adenom soll gezeigt werden, ob durch Vorbehandlung mit den Substanzen Gestonoron-Capronat und Cyproteron-Acetat eine Beeinflussung folgender Stoffwechselvorgänge zu erreichen ist.

- a) Die Umwandlung des Testosteron in seine Stoffwechselprodukte im Plasma.
- b) Die Aufnahme der Aktivität in das adenomatöse Gewebe der Prostata und
- c) die umwandlung des Testosteron in die 5alpha-reduktionsprodukte in der Prostatazelle.

Dadurch soll ein Beitrag zur Klärung des Wirkungsmechanismus und des Angriffspunktes dieser beiden Substanzen geleistet werden.

Durch unterschiedliche Dosierung des Gestonoron-Capronat bei der Vorbehandlung werden neue Erkenntnisse über die klinische Anwendung dieser Substanz erhofft.

3. MATERIAL UND METHODIK

Reagenzien:

H³-7-alpha-testosteron (Radiochemical Center Amersham, Buckinghamshire/England) mit einer spezifischen Aktivität von 7,6 Ci/mMol, dessen Reinheitsgrad durch 3 Verfahren getestet wurde:

- a) Dünnschichtchromatographie mit Silika-Gel-Platten im System Chloroform:Aceton 70:30
- b) Dünnschichtchromatographie mit Silika-Gel-Silbernitratplatten im System Chloroform:Aceton 98:2
- c) Papierchromatographie im System Benzol:Petrol:Methanol:Wasser 250:250:350:150

Anschließend wurde das Testosteron in Äthanol gelöst. Die verwendeten organischen Lösungsmittel waren von analytischem Reinheitsgrad. Als Szintillationslösung wurde Aquasol (Fa. NEN) verwendet.

Referenzsubstanzen:

Testosteron (Androst-4-ene-17-beta-3-one; Serva, Heidelberg)

5alpha-Dihydrotestosteron (5alpha-Androstan-17-beta-ol-3-on; Merck, Darmstadt)

5beta-Dihydrotestosteron (5beta-Androstan-17-beta-ol-3-on; Merck, Darmstadt)

Androstendion (Androst-4-en-3,17-dion; Merck, Darmstadt)

5alpha-Androstandiol (5alpha-Androstan-3,17diol)

5beta-Androstandiol (5beta-Androstan-alpha,17beta-diol)

5alpha-Androstandion (5alpha-Androstan- β ,17-dion)

5beta-Androstan- β ,17-dion (Ikapharm, Ramat-gan, Israel).

Alle verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien waren von analytischem Reinheitsgrad.

In-vivo-Experimente:

Zu den folgenden Untersuchungen wurde das Gewebe von 16 histologisch gesicherten Prostata-Adenomen verwendet, die durch suprapubische Prostataektomie (3 Patienten) sowie durch transurethrale Resektion (13 Patienten) gewonnen wurden. Allen 16 Patienten, deren Alter zwischen 60 und 70 Jahren schwankte, wurden ungefähr 90 Minuten vor der Operation 500mikro Ci H^3 -Testosteron in einer 10% Äthanollösung i.v. injiziert. Vor der Injektion und nach 2,5,10,15,20,30 Minuten und zum Zeitpunkt der Prostataektomie bzw. der transurethralen Resektion wurden den Patienten 10ml heparinisiertes Blut entnommen. Zu Beginn der Versuche wurde bei allen Patienten die Bestimmung der T, LH, FSH-Werte vorgenommen.

Versuchsgruppen:

a) 4 unvorbehandelte Patienten dienten zur Ermittlung der Kontrollwerte.

b) 4 Patienten wurden 5 Tage lang vor der Operation täglich mit 200mg Gestonoron-Capronat i.m. vorbehandelt, so daß ihnen eine Gesamtdosis von 1000mg Gestonoron-Capronat verabreicht wurde. Am Tag nach der letzten Injektion wurde die Operation durchgeführt.

c) 4 Patienten wurde jeden 2. Tag 200mg Gestonoron-Capronat i.m. verabreicht, insgesamt an 3 Tagen, so daß die Gesamtdosis 600mg betrug. Am Tag nach der letzten Injektion wurde die Operation durchgeführt.

d) 4 Patienten wurden 5 Tage lang mit 300mg Cyproteron-Acetat/die i.m. vorbehandelt. Die Gesamtdosis betrug 1500mg. Am Tag nach der letzten Injektion wurde die Operation durchgeführt.

Zertrümmerung:

Das zu verarbeitende Adenomgewebe wurde genau abgewogen, instrumentell zerkleinert und anschließend im Ultra-Turrax (Ika-Werke, Stauffen/BRD) für 10 Minuten mit eiskalter physiologischer NaCl-Lösung zertrümmert. Das Endvolumen des Gewebebreis betrug 10ml.

Extraktion:

Die Extraktion der Steroide aus der wässrigen Phase erfolgte sowohl bei den Gewebeproben als auch bei den Plasmaproben mittels 6 Volumina Chloroform:Methanol (2:1) auf einer Schüttelmaschine (Typ Sm64, Fa. Büchler/BRD) für 30 Minuten bei 150 U/Min. nach Filtration der Proben wurde eine zweimalige Waschung des Gesamtextraktes mit Methanol:Chloroform:Wasser (90:6:4) vorgenommen, die zur Entwässerung und Entfettung diente. Die Proben wurden anschließend bei 37°C im Wasserbad eingedampft.

Dünnschichtchromatographie:

Die extrahierten Steroide wurden in 1ml Chloroform gelöst, und 1/5 zusammen mit 10mikro g C¹⁹-Referenzsteroiden

auf Silika-Gel-Folien F254 (Fa. Merck, Darmstadt/BRD) aufgetragen. Die Bahnbreite betrug 2cm, die Laufstrecke 17cm. Anschließend erfolgte eine zweifache Entwicklung der Chromatogramme in gesättigten Laufbädern bei Zimmertemperatur.

System A) Chloroform:Methanol (97,5:2,5; v/v)

B) Dichlormethan:Äthylacetat (80:20; v/v)

Identifizierung:

1. Lokalisierung der Delta⁴-Steroide (Testosteron, Androstendion) unter UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254nm.
2. Radiochromatographie mittels Dünnschichtscanner II (Typ II, Fa. Berthold/BRD)
3. Besprühen der Folien mit Essigsäure:Schwefelsäure: Anisaldehyd (100:2:1; v/v/v) und Anfärben für 20 Minuten bei 120°C.
4. Rekristallisation zur konstanten spezifischen Aktivität (Altwein et al., 1974).

Messung der Radioaktivität:

Die angefärbten Steroide wurden in Übereinstimmung mit dem Peak des Radiogrammes in Szintillationsgefäße ausgeschnitten und mit 20ml Szintillationsflüssigkeit (0,4% Diphenyloxazol, 10% Methanol in Toluol) in einem Tri-Carb-Liquid-Szintillationsspektrophotometer (Modell 3380, Fa. Packard/USA) gemessen. Als interner Standard diente 226 Ra. Die Aktivitätsausbeute für H³ lag bei 45%, der Meßfehler war kleiner als 3%.

4. ERGEBNISSE

Nach Injektion von 500mikro Ci H^3 -Testosteron wurden die Aktivitäten in dem Plasma gemessen, das 2,5,10,15 und 30 Minuten nach der Injektion und zum Zeitpunkt der Operation entnommen wurde. Der Verlauf der Gesamtaktivität ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

Die Kurven haben alle einen ähnlichen Verlauf. Nach 2 Minuten ist die höchste Aktivität meßbar. Es folgt ein steiler Abfall der Zahl der meßbaren Impulse, bis ungefähr 10 Minuten nach der Injektion. Dieser Abfall ist ungefähr gleich bei allen 4 Gruppen. Bei der Kontrollgruppe und der Patientengruppe, die mit 200mg Gestonoron-Capronat jeden Tag behandelt wurde, geht der Abfall weiter, wenn auch sehr verlangsamt. Die Radioaktivität im Plasma der Patienten, die mit Cyproteron-Acetat jeden Tag und Gestonoron-Capronat jeden 2. Tag vorbehandelt wurden, nimmt in einem fast linearen Verlauf nur noch geringfügig ab. Nach 90 Minuten ist immer noch mehr als ein Drittel der Anfangsaktivität nachweisbar.

Zum statistischen Vergleich wurde die Fläche, die die Kurve eines jeden Patienten mit der Abszisse einschloß, berechnet und die 4 Gruppen untereinander verglichen.

Sowohl hier als auch im folgenden wurden die Vergleiche mittels einfacher Varianzanalyse vorgenommen. Bei signifikantem F-Test wurden nachfolgende Vergleiche zwischen den Experimentalgruppen und der Kontrollgruppe mit dem Dunnett-Test durchgeführt.

Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied im Verlauf der Kurven von vorbehandelten Patienten und den Patienten ohne Vorbehandlung festgestellt werden. Die Radionetaboliten des Testosteron, die im Plasma gefunden wurden, waren dieselben wie im Prostata-Adenomgewebe. Es waren hauptsächlich 5alpha-Dihydrotestosteron, 5alpha-3alpha-Androstandiol und Androstendion. Die Konzentrationen der noch auftretenden Stoffwechselprodukte 5alpha- und 5beta-Androstendion, 5beta-Dihydrotestosteron und 5beta-3alpha-Androstandiol lagen zu jedem Zeitpunkt unter 2% der gesamten wieder aufgefundenen Aktivität.

Die polaren, konjugierten Stoffwechselprodukte wurden nicht genauer differenziert. Ihre Konzentration nahm bis zum Zeitpunkt der letzten Entnahme, 90 Minuten nach der H^3 -Testosteron-Injektion, konstant zu. Sie erreichten dann einen prozentualen Anteil von bis zu 80% der gesamten Aktivität.

Der Verlauf der Testosteron-Konzentration im Plasma ist in Abbildung 5 dargestellt. Die höchste Konzentration ist nach 2 Minuten feststellbar. Es folgt ein steiler Abfall der Anzahl der gemessenen Impulse. Schon nach 30 Minuten ist nur noch ein Viertel der Anfangsaktivität zu messen. Nach 90 Minuten läßt sich fast kein radioaktiv markiertes Testosteron mehr nachweisen. Die Abnahme der Konzentration verläuft bei den 4 Gruppen in gleicher Weise.

Zur Überprüfung der Wirkung des zur Vorbehandlung benutzten Gestonoron-Capronat und Cyproteron-Acetat auf die periphere KonVersion des Testosteron, wurde der An-

stieg der Dihydrotestosteron-Konzentration im Plasma verglichen. Bei den vorbehandelten Patienten zeigt sich folgender Verlauf:

Nach einem langsamen Anstieg erreicht das radioaktiv markierte Dihydrotestosteron nach 15 Minuten eine maximale Konzentration. Diese Konzentration verändert sich bis zur letzten Messung nach 90 Minuten kaum noch, so daß die Kurven parallel zur Abszisse verlaufen.

Bei den Patienten ohne Vorbehandlung steigt die Konzentration viel weiter an. Nach 30 Minuten ist das Maximum erreicht. Von da fällt die Konzentration des Dihydrotestosteron wieder etwas ab, und ist auch nach 90 Minuten noch höher als bei den anderen Gruppen. (Abbildung 4)

Bei einem statistischen Vergleich der Gruppen mit Vorbehandlung mit der Kontrollgruppe kann jedoch kein signifikanter Unterschied im Kurvenverlauf festgestellt werden.

Der Vergleich der Mittelwertkurven der 5 α -Reduktionsprodukte ergibt kein einheitliches Bild. Als 5 α -Reduktionsprodukte wurden 5 α -Dihydrotestosteron, 5 α -Androstandion und 5 α -3 α -Androstandiol zusammengefaßt. Die Konzentration steigt bei den vorbehandelten Patienten rasch an, erreicht nach 5-10 Minuten ein Maximum und bleibt dann auf dieser Höhe bis zur letzten Messung. Der Verlauf bei der Kontrollgruppe ist ähnlich, die Konzentrationen sind aber zu jedem Zeitpunkt höher als bei den 3 anderen Gruppen.

Im Prostata-Adenomgewebe wurden als hauptmetaboliten des Testosteron 5alpha-Dihydrotestosteron, 5alpha-3alpha-Androstandiol und Androstendion gefunden. Sie ergaben zusammen mit dem Testosteron rund 90% der wiedergefundenen Aktivität. Die Konzentration der polaren Stoffwechselprodukte blieb immer unter 5%. Insgesamt wurden die selben Metaboliten des Testosteron wie im Plasma gefunden. Vergleicht man die 4 Patientengruppen untereinander, so lassen sich quantitative Unterschiede bei der Aktivitätsaufnahme sowie bei der Metabolitenneubildung feststellen.

Die Aufnahme der Aktivität in das Adenomgewebe ist bei Patienten, die täglich mit 200mg Gestonoron-Capronat behandelt wurden, statistisch auffällig erniedrigt ($p < 0,05$). Die gemessene Aktivität beträgt nur noch 50% der Meßwerte in der Kontrollgruppe. Während bei den unvorbehandelten Patienten 9 329DPM/g Gewebe im Mittel gefunden werden, sind es bei der vorbehandelten Gruppe im Mittel nur 4 564DPM/g Gewebe.

Nach Cyproteron-Acetat läßt sich keine Veränderung der Aufnahme von Androgen in das Adenom im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen. Ein statistischer Vergleich ergibt keinen signifikanten Unterschied.

Nach Vorbehandlung mit 200mg Gestonoron-Capronat jeden 2. Tag ist die Aufnahme statistisch auffällig erhöht ($p < 0,05$). Hier werden im Mittel 14 436DPM/g Gewebe gegenüber 9 329DPM/g gemessen.

Ein Vergleich der beiden Gruppen mit Gestonoron-Capronat-Vorbehandlung in verschiedener Dosierung miteinander zeigt einen signifikanten Unterschied ($p < 0,01$) in der Aufnahme der Radioaktivität in das untersuchte Gewebe (Abbildung 5).

Untersucht man die Menge des nicht metabolisierten Testosteron in der Prostata und vergleicht die Gruppen untereinander, dann ist folgendes zu sehen:

Am wenigsten Testosteron wird bei den Patienten gefunden, die mit 200mg Gestonoron-Capronat jeden Tag behandelt wurden. Durch statistische Tests läßt sich jedoch kein signifikanter Unterschied bei allen 4 Gruppen ermitteln.

Bei der Beurteilung der Neubildung von 5alpha-Reduktionsprodukten aus Testosteron im Prostata-Adenom wurden folgende Ergebnisse gefunden:

Die Bildung von 5alpha-Dihydrotestosteron ist nach Vorbehandlung mit Cyproteron-Acetat im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht ($p < 0,01$). Bei der Cyproteron-Acetat-Gruppe werden im Mittel 6 416 DPM/g Gewebe, bei der Vergleichsgruppe nur 3 561 DPM/g Gewebe im Mittel gemessen.

Nach Gestonoron-Capronat-Vorbehandlung mit 200mg jeden Tag ist keine quantitative Veränderung der Dihydrotestosteron-Bildung nachweisbar. Die Menge des gefundenen Dihydrotestosteron ist nicht auffällig verändert.

Werden die Patienten aber nur jeden 2. Tag mit Gestono-

ron-Capronat behandelt, dann ist die Bildung von Dihydrotestosteron im Adenom verändert. Die Konzentration des Dihydrotestosteron ist signifikant erhöht. Man mißt 6 910 DPM/g Gewebe gegenüber 3 561 DPM/g. ($p < 0,01$)

Faßt man die 5alpha-Reduktionsprodukte im Prostata-Adenom zusammen, so ergibt ein Vergleich der 4 Gruppen das selbe Bild wie bei Dihydrotestosteron allein. Nach Cyproteron-Acetat-Behandlung findet man eine verstärkte Bildung von 5alpha-Reduktionsprodukten, nach Gestonoron-capronat jeden Tag ist sie erniedrigt, und nach Gestonoron-Capronat jeden 2.Tag ist eine erhöhte Neubildung zu beobachten. Ein statistischer Vergleich wurde hier nicht durchgeführt.

Um Anhaltspunkte zu erhalten, wo der Angriffspunkt der untersuchten Substanzen im Androgenstoffwechsel ist, wurde die Menge der gebildeten 5alpha-Reduktionsprodukte in Relation zur Menge des aufgenommenen unmetabolisierten Testosteron untersucht. Dazu wurde der prozentuale Anteil des Testosteron an der Gesamtaktivität mit dem prozentualen Anteil der zusammengefaßten 5alpha-Reduktionsprodukte verglichen.

Bei einer Gegenüberstellung dieser Zahlen und Vergleich der 4 Patientengruppen untereinander durch statistischen Test konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Das heißt, das mengenmäßige Verhältnis von Testosteron zu seinen 5alpha-Reduktionsprodukten wird durch Gestonoron-Capronat und Cyproteron-Acetat nicht entscheidend verändert.

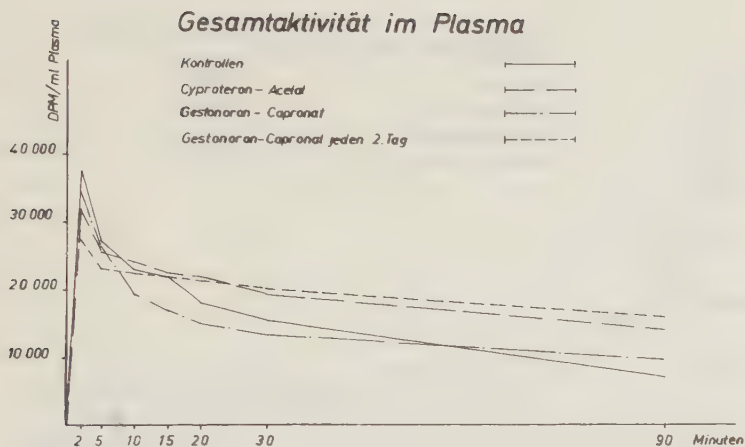


Abbildung 2: Verlauf der Gesamtradioaktivität in Plasma.
 Darstellung der Mittelwerte der gemessenen
 Impulszahlen jeder Gruppe ($n = 4$) an
 7 aufeinander folgenden Zeitpunkten.

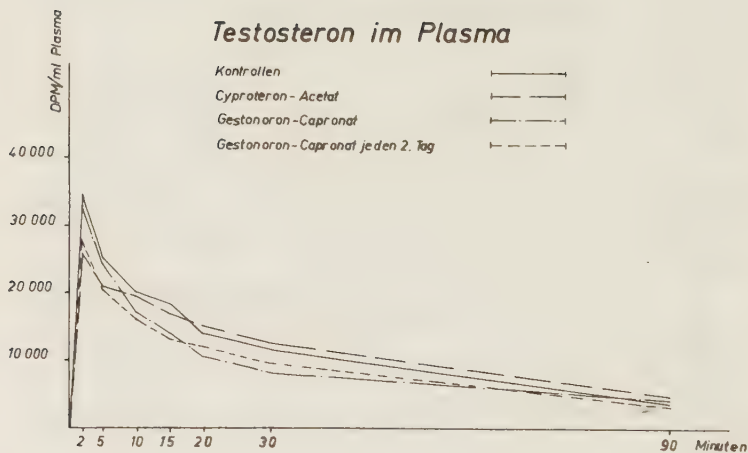


Abbildung 3: Verlauf der spezifischen Aktivität des Testosteron im Plasma.

Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Impulszahlen jeder Gruppe ($n = 4$) an 7 aufeinander folgenden Zeitpunkten

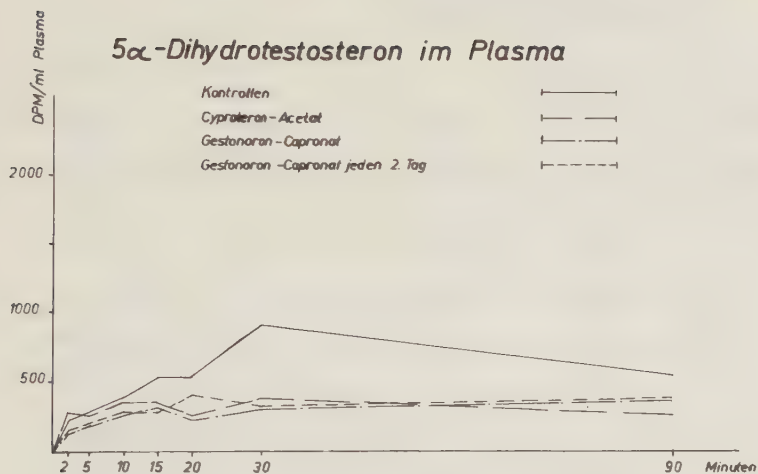


Abbildung 4: Verlauf der spezifischen Aktivität des Dihydrotestosteron im Plasma.
Darstellung der Mittelwerte der gemessenen Impulszahlen jeder Gruppe (n = 4) an 7 aufeinander folgenden Zeitpunkten.

Radioaktivität im Gewebe

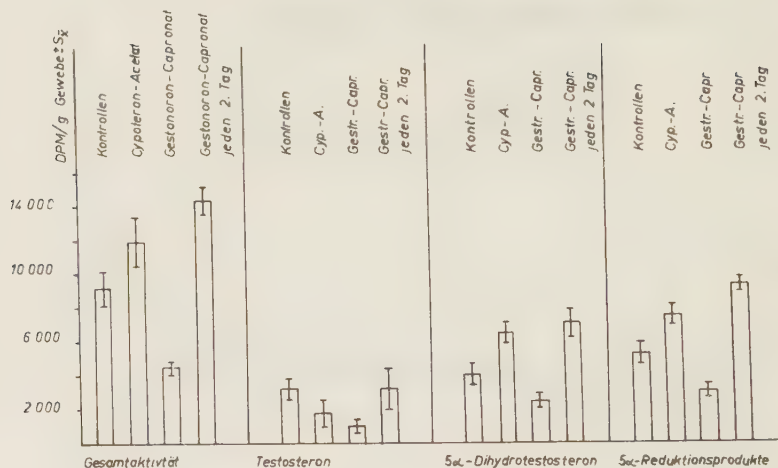


Abbildung 5: Darstellung der wiedergefundenen Aktivitäten im Adenomgewebe.

Es wurden die Mittelwerte der Kontrollgruppe und der Experimentalgruppen für die Gesamtaktivität, Testosteron, Dihydrotestosteron und 5α-Reduktionsprodukte in DPM (Anzahl der gemessenen Impulse) aufgetragen.

5. DISKUSSION

Bei einer allgemeinen Betrachtung aller gewonnenen Ergebnisse und der Gegenüberstellung von Meßwerten, die bei Patienten mit gleichartiger Vorbehandlung erhalten wurden, fällt die weite Streuung der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen auf. Die Ursache hierfür dürfte weniger bei der Bestimmungsmethode selbst oder bei Meßfehlern zu suchen sein. Vielmehr erscheint es wahrscheinlich, daß sich die einzelnen Patienten zwar nicht qualitativ in ihrer enzymatischen Ausstattung unterscheiden, jedoch die quantitativen Unterschiede zu weit auseinanderliegenden Meßergebnissen führen. Die Beurteilung des gewonnenen Materials, insbesondere das Auffinden signifikanter Auffälligkeiten wird dadurch ziemlich erschwert. Die Untersuchung der Abnahme der Radioaktivität im Plasma zeigte bei allen Patientengruppen einen weitgehend ähnlichen Verlauf. Im Gegensatz zu Orestano und Mitarbeitern (1974) konnten bei einem Vergleich der 5alpha-Reduktionsprodukte keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Nach Untersuchungen von Gordon und Mitarbeitern (1970) sollen Gestagene die Aktivität der 5alpha-Reduktionsenzyme in der Leber verstärken. Die Folge mußte eine erhöhte Konzentration der 5alpha-Reduktionsprodukte im Plasma sein. Eine Bestätigung dieser Vermutung läßt sich aber aus den vorliegenden Konzentrationskurven nicht ableiten.

Weder bei den 5alpha-Reduktionsprodukten, noch bei 5alpha-Dihydrotestosteron allein, kann man eine gesteigerte periphere Konversion des Testosteron, hervorgerufen durch Leberenzyme, nach Vorbehandlung mit dem Gestagen Gestonoron-Capronat finden.

Die polaren, konjugierten Stoffwechselprodukte, die nach 90 Minuten bis zu 80% der Aktivität im Plasma darstellen, können dagegen als Ergebnis der Konjugation in der Leber gedeutet werden. Diese Substanzen wurden nicht genauer differenziert, da sie kaum von Bedeutung für die Pathogenese des Prostata-Adenoms sind.

Betrachtet man neben dem Verlauf der Gesamtaktivität das Verhalten der spezifischen Aktivitäten von Testosteron und 5alpha-Dihydrotestosteron im Plasma, so fällt auch hier der gleichartige Verlauf aller Mittelwertkurven auf. Bei der statistischen Berechnung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen mit verschiedener Vorbehandlung und der Kontrollgruppe ermittelt werden.

Nach diesen Ergebnissen ist keine Beeinflussung der peripheren Konversion des Testosteron durch Gestonoron-Capronat und Cyproteron-Acetat nachzuweisen.

Der Abfall der Gesamtaktivität, genauso wie die nachlassende Konzentration des Testosteron im Plasma, läßt sich eher mit einem Verdünnungseffekt durch Verteilung des Androgens im Kreislauf, sowie Aufnahme in die Zielorgane

und andere Organe erklären.

Daß Progesteron und Gestonoron-Capronat die Aufnahme von Testosteron in die Samenblase und die Prostata von Ratten reduziert, konnten Iveter und Aakvaag (1969) feststellen. Der gleiche Effekt bei in-vivo-versuchen am Menschen läßt sich durch die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen.

Nach täglicher Vorbehandlung mit 200mg Gestonoron-Capronat ist eine deutliche Reduktion der Aktivitätsaufnahme in das Prostata-Adenom zu sehen. Auch die spezifische Aktivität der einzelnen 5alpha-Reduktionsprodukte des Testosteron erscheint vermindert. Dies spricht für einen Angriffspunkt des Gestonoron-Capronat im Testosteron-Stoffwechsel vor der Phase der Umwandlung in Reduktionsprodukte.

Vergleicht man die prozentuale Verteilung der H^3 -Androgene im Prostata-Adenomgewebe und prüft dabei die Menge des Dihydrotestosteron und der 5alpha-Reduktionsprodukte, die gebildet wurden in Abhängigkeit von der Menge des tatsächlich in das Prostata-Adenom aufgenommenen Testosteron, dann läßt sich folgendes zeigen: Die Neubildung der Metaboliten des Testosteron ist nach einwöchiger Behandlung mit Gestonoron-Capronat in der Dosierung 200mg/die nicht auffällig verändert.

In Übereinstimmung mit den Befunden von Orestano (1974) kann man also den Schluß ziehen, daß Gestonoron-Capro-

nat selektiv auf die Aufnahme von Testosteron in die Prostatazelle wirkt und nicht die Umwandlung des Testosteron in-vivo beeinflusst.

Die Vorbehandlung mit insgesamt 1g Gestonoron-Capronat führt möglicherweise dazu, daß das Gestonoron-Capronat auf Grund seiner chemischen Ähnlichkeit mit dem Testosteron cytoplasmatische Testosteron-Rezeptoren in der Prostatazelle besetzt. Dadurch wird die Fähigkeit der Zelle, Testosteron aufzunehmen, reduziert.

Die Strukturen, die Reduktionsenzyme tragen, bleiben unbeeinflusst. Dies erklärt, daß die Umwandlung des Testosteron nicht verändert ist. Zur Überprüfung dieser Vermutungen sind aber noch eingehende und genaue Untersuchungen über die Wirkung der Gestagen-Substanzen auf zellulärer Ebene notwendig. Erste Versuche in dieser Richtung wurden von Altwein und Mitarbeitern (1974) unternommen.

Betrachtet man nun die Ergebnisse, die man bei den Patienten erhält, die nur jeden 2. Tag mit Gestonoron-Capronat in einer Gesamtdosis von 600mg vorbehandelt wurden, dann fallen sofort die beträchtlichen Unterschiede zu der Gruppe mit Gestonoron-Capronat jeden Tag bei allen gewonnenen Meßwerten auf. Gestonoron-Capronat, jeden 2. Tag verabreicht, erniedrigt nicht die Aktivitätsaufnahme, sondern im Gegenteil, es erhöht sie in signifikantem Ausmaß. Ähnlich ist es bei den spezifischen Aktivitäten der Reduktionsprodukte. Aber auch hier läßt sich durch Vergleich der prozentualen Verteilung von Testosteron, ,

Dihydrotestosteron und 5alpha-Reduktionsprodukten nachweisen, daß die Metabolisierungsrate des Testosteron nicht verändert ist.

Die Wirkung des Gestonoron-Capronat beruht auch hier in einer Beeinflussung der Aufnahme des Testosteron in die Prostatazelle. Weshalb aber die andere Dosierung und die größeren Abstände zwischen den einzelnen Gaben eine Erhöhung der Aktivitätsaufnahme hervorruft, kann im Augenblick noch nicht erklärt werden. Vielleicht werden durch die jeweils weit auseinander liegenden Verabreichungen des Gestonoron-Capronat enzymatische Prozesse induziert, die noch außerhalb unserer heutigen Erfassungsmöglichkeiten liegen, und die diesen nicht erwarteten, ja nicht erwünschten Effekt haben.

Diese Tatsache macht noch einmal mit besonderer Klarheit deutlich, daß für die erfolgreiche klinische Anwendung dieser Substanzen umfangreiche Testreihen notwendig sind. Dabei müssen die Dosis und die Zeitfolge der Verabreichungen geklärt werden, nach der die höchste Wirksamkeit erwartet werden kann, ohne das lebenswerte Nebenwirkungen auftreten.

Bei einer weiteren Patientengruppe wurde die Wirkung des Anti-Androgens Cyproteron-Acetat auf den Testosteron-Metabolismus im Prostata-Adenom untersucht. Signifikante Auffälligkeiten bei der Aktivitätsaufnahme ins Gewebe waren nicht zu ermitteln. Auch waren die spezifischen Aktivitäten von Testosteron und 5alpha-Reduktionspro-

dukten nicht signifikant gegenüber der Kontrollgruppe verändert. Lediglich die Konzentration des Dihydrotestosteron im Gewebe war erhöht. vergleicht man auch hier die Bildung der 5alpha-Reduktionsprodukte mit der Menge des aufgenommenen Testosteron, dann läßt sich kein Unterschied zu anderen Gruppen zeigen. Das heißt, die gesamte Reduktion des Testosteron wird durch Cyproteron-Acetat nicht wesentlich verändert. Wie allerdings der unerwartete Befund der erhöhten Dihydrotestosteron-Bildung zu deuten ist, bleibt unklar.

Zieht man zur Beurteilung der Ergebnisse mehr die Bildung der zusammengefaßten Reduktionsprodukte hinzu, so kann man doch den Wirkungsort des Cyproteron-Acetat einigermaßen lokalisieren. Dies muß natürlich mit der Einschränkung geschehen, die durch die unerwartete Erhöhung der Dihydrotestosteron-Bildung bedingt ist.

Orestano und Mitarbeiter (1974) konnten nach Inkubation von menschlichem Prostata-Adenomgewebe mit H^3 -Testosteron und Cyproteron-Acetat keinen Einfluß des Anti-Androgens auf den Reduktionsprozeß des Testosteron feststellen. Dies ist in Übereinstimmung mit den Angaben von Walsh und Korenmann (1971), die die Inhibition der Bildung des Dihydrotestosteron-Nucleus-Chromatin-Komplexes als Wirkungsmechanismus des Cyproteron-Acetat beschreiben. In diesem Sinne könnte man auch die hier vorgelegten Ergebnisse deuten.

Cyproteron-Acetat wirkt nicht auf die Aufnahme des Andro-

gens in die Prostata. Ebenso wenig erscheint ein starker Einfluß des Cyproteron-Acetat auf die Reduktion des Testosteron in der Prostatazelle wahrscheinlich. Die Hauptwirkung setzt wahrscheinlich an anderen Stellen des Testosteron-Stoffwechsels an.

Die von Scott und Wade (1969), sowie von Vahlensieck und Mitarbeitern (1968) berichteten positiven Effekte des Cyproteron-Acetat bei der Behandlung des Prostata-Adenoms zeigen ja die therapeutische Wirksamkeit dieser Substanz. Weitere Untersuchungen des Wirkungsmechanismus des Cyproteron-Acetat auf zellulärer Ebene beim Menschen müßten die androgenen Kernrezeptoren mit einbeziehen, was aber zur Zeit aus technischen Gründen noch nicht möglich ist.

Durch klinische Versuchsreihen sind die Fragen bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit sowie der Art der Verabreichung erfolgversprechender Substanzen genauer zu klären. Die Untersuchung des Androgen-Stoffwechsels im Prostata-Adenom selbst, sowie die Beeinflussung durch Gestagene und Anti-Androgene kann weitere Erkenntnisse für die medikamentöse Therapie des Prostata-Adenoms vermitteln.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Wachstum und Funktion der Prostata sind vom Androgen-Stoffwechsel abhängig. Die Erkenntnis, daß das 5alpha-Dihydrotestosteron eine sehr wichtige Rolle bei der Entstehung des Prostata-Adenoms spielt, führte zu Versuchen mit synthetischen Substanzen, die die Umwandlung des Testosteron in seine Reduktionsprodukte verändern. Man erhoffte sich davon neue Erkenntnisse zu erhalten, wie das übersteigerte Prostatawachstum zu beeinflussen ist. In dieser Arbeit wurde mit in-vivo-Versuchen an 16 Patienten mit einem Prostata-Adenom zu zeigen versucht, ob die Substanzen Gestonoron-Capronat und Cyproteron-Acetat den Stoffwechsel des Testosteron sowohl im Plasma als auch im Prostata-Adenomgewebe verändern.

Dazu wurden 4 Gruppen mit je 4 Patienten gebildet. Eine Kontrollgruppe diente als Vergleich für die Gruppen, bei denen Cyproteron-Acetat sowie Gestonoron-Capronat zur Vorbehandlung verwendet wurde. Dabei erhielt eine Patientengruppe 200mg/die Gestonoron-Capronat jeden 2. Tag an insgesamt 3 Tagen, eine Gruppe 200mg/die Gestonoron-Capronat an 5 Tagen hintereinander und eine Gruppe 300mg/die Cyproteron-Acetat an ebenfalls 5 Tagen i.m. injiziert.

Zur Beurteilung der Wirkung dieser Substanzen wurden im Plasma und im Prostata-Adenomgewebe Testosteron und seine Metaboliten qualitativ und quantitativ bestimmt. Dabei

konnte man sehen, daß weder Gestonoron-Capronat noch Cyproteron-Acetat die periphere Konversion des Testosteron beeinflussen.

Im Prostata-Adenom selbst konnte gezeigt werden, daß Gestonoron-Capronat jeden Tag verabreicht die Aufnahme des Testosteron signifikant erniedrigt. Die Umwandlung des Testosteron im Adenom selbst wurde nicht verändert. Die Gabe von Gestonoron-Capronat jeden 2. Tag führte zu einer Erhöhung der Aktivitätsaufnahme in die Prostata. Auch hier wurde der Abbau des Testosteron im Adenomgewebe nicht beeinflußt.

Die Wirkung des Gestonoron-Capronat beruht also auf einer Beeinflussung der Aufnahme des Testosteron in die Prostata. Die Ergebnisse, die nach Vorbehandlung mit Cyproteron-Acetat erhalten wurden, lassen den Schluß zu, daß diese Substanz weder auf die Aufnahme des Androgens in die Vorsteherdrüse noch auf die Reduktion des Testosteron in der Zelle wirkt.

Die Wirkung des Cyproteron-Acetat beruht möglicherweise auf einer Hemmung der Bindung des schon umgewandelten Dihydrotestosteron an das Nucleus-Chromatin im Kern der Prostatazelle.

7. QUELLENNACHWEIS

- Altwein, J. E.
Rubin, A.
Klose, K.
Orestano, F.
- Kinetik der 5alpha-Reduktase im
Prostata-Adenom in Gegenwart von
Östradiol, Diäthylstilböstrol,
Progesteron und Gestonoron-Capro-
nat (Depostat)
Urologe A 13, 41 - 46, 1974.
- Becker, H.
Buric, L.
Peterson, C.
Voigt, K.D.
- Testosterone metabolism in human
prostatic tissue and blood in
patients with Benign Prostatic
Hypertrophy (BPH)
Acta Endocrinologica Suppl. 122,
28, 1971.
- Bruchowsky, N.
Wilson, J.D.
- The conversion of Testosterone
to 5alpha-Dihydrotestosterone
(5alpha-Androstan-17beta-ol-3-one)
by rat prostate in vivo and in
vitro
J Biol Chem 243, 2012 - 2021, 1968.
- Cabot, A. T.
- The question of castration for
enlarged prostate
Ann Surg 24, 265 - 273, 1896.
- Fang, S.
Anderson, K.M.
Liao, S.
- Receptor proteins for Androgens.
On the role of specific proteins
in selective retention of 17beta-
hydroxy-5alpha-Androstan-3-one
by rat ventral prostate in vivo
and in vitro
J Biol Chem 244, 6584 - 6595, 1969.

- Flocks, R. H. Benign prostatic hypertrophy-
the diagnosis and managment
Med Times, 92, 519 - 524, 1964.
- Franks, L. M. Biology of the prostate and its
tumors
In "The treatment of prostatic
hypertrophy and neoplasia" (J.E.
Castro, ed.)
Medical and Technical Publishing
Co Ltd, Lancaster 1974, S. 1 - 26.
- Geller, J. Medical treatment of benign pro-
static hypertrophy
In "The treatment of prostatic hy-
pertrophy and neoplasia" (J.E.
Castro, ed.)
Medical and Technical Publishing
Co Ltd, Lancaster 1974, S. 27 - 58.
- Geller, J. Treatment of benign prostatic
Bora, R. hypertrophy with Hydroxyprogesteron-
Roberts, T. Caproate; effect on clinical symp-
Newmann, H. toms, morphology and endocrine
Lin, A. funktion
Silva, R. JAMA 193, 121 - 128, 1965.
- Geller, J. Effect of Cyproterone-Acetate on
Damme, O.v. 3 H-Testosterone uptake and enzyme
Garabieta, G. synthesis by ventral prostate of
Loh, A. the rat
Rettura, J. Endocrinology 84, 1330 - 1336, 1969.
Seifter, E.

- Giorgi, E. P.
Stewart, J. C.
Grant, J. K.
Scott, R.
- Androgens dynamics in vitro in the normal and hyperplastic human prostata glands
Bioch J 123, 41 - 55, 1971.
- Gloyna, R. E.
Siiteri, P. K.
Wilson, J. D.
- Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy
II. The formation and content of Dihydrotestosterone in the hypertrophic canine prostate and the effect of Dihydrotestosterone on prostate growth in the dog
J Clin Invest 49, 1746 - 1754, 1970.
- Gloyna, R. E.
Wilson, J. D.
- A comparative study of the conversion of Testosterone to 17beta-hydroxy-5alpha-androstan-3-one (Dihydrotestosterone) by prostate and epididymis
J clin Endocrinol Metab 29, 970 - 977, 1969.
- Gordon, G. G.
Southren, L. A.
Tichimoto, S.
Olivo, J.
Altmann, K.
Rand, J.
Lemberger, L.
- Effect of Medroxyprogesteroneacetate (Provera) on the metabolism and biological activity of testosterone
J clin Endocrinol Metab 30, 449 - 456, 1970.
- Hahn, J. D.
Neumann, F.
Berswordt-Wollrabe,
R.v.
- Tierexperimentelle Untersuchungen mit 19nor-17alpha-Hydroxy-Progesterone Capronat im Hinblick auf eine mögliche therapeutische Anwendung bei der Prostatahypertrophie
Urologe 7, 208 - 214, 1968.

- Harper, M. E.
Pike, A.
Peeling, W. B.
Griffith, K.
Steroids of adrenal origin metabolized by human prostatic tissue both in vitro and in vivo
J Endocr 60, 117 - 125, 1974.
- Heller, C. G.
Nelson, W. G.
Roth, A. A.
Functional prepubertal castration
J Clin Endocr 3, 573 - 588, 1943.
- Huggins, C.
Quantitative studies on prostatic secretion
II. The effect of castration and of Estrogen injection on the normal and hypertrophic prostate gland of dog
J Exp Med 72, 747 - 761, 1940.
- Huggins, C.
The etiology of benign prostatic hypertrophy
Bull NY Acad Med 23, 696 - 702, 1947.
- Hunter, J.
Observation on certain parts of animal oeconomy
2. Ausgabe, London 1792, S. 44.
- Knapstein, P.
Worthmann, W.
Touchstone, J.
Dick, G.
Mappes, G.
Oertel, G.
Metabolism of ^{14}C -Testosterone and ^3H -Testosterone ^{35}S -Sulphate in human liver in vivo
Acta Endocrinologica Suppl. 152, 117, 1971.

- Lowsley, O. S. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder
Amer J Anat 13, 299 - 349, 1912.
- Mainwaring, W. I. P. A soluble androgen receptor in the cytoplasm of rat prostate
J Endocr 45, 534 - 541, 1969.
- Martin, F. M.
Liody, C. P.
Beary, R. E. Metabolism in vitro of 4-Androstene-3,17-dione by subcellular fractions isolated from livers of normal and carbon tetrachloride poisoned rats
Biochem J 125, 116P, 1971.
- Moore, R. A. Benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. Occurrence and experimental production in animals
Surgery 16, 152 - 163, 1944.
- Moore, R. J.
Wilson, J. D. Localization of the reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate: delta⁴-3-Aetosteroid 5alpha-Oxidoreductase in the nuclear membrane of the rat ventral prostate
J Biol Chem 247, 958 - 967, 1972.
- Nuri, M.
Hochberg, K. Behandlung der Prostata-Hypertrophie mit Depostat
München Med Wschr 112, 1057 - 1060, 1970.

- Orestano, F.
Bandhauer, K.
Altwein, J.E.
Einfluß von Gestonoron-Capronat (Depostat) auf Aufnahme und Stoffwechsel von H^3 -Testosteron im menschlichen Prostata-Adenom: In-vivo-Untersuchungen
Urologe 13, 289 - 292, 1974.
- Pike, A.
Peeling, W. D.
Harper, M. E.
Pierrepont, C. G.
Griffith, K.
Testosterone metabolism in vivo by human prostatic tissue
Biochem J 120, 443 - 445, 1970.
- Rosenfield, R. L.
Plasma Testosterone binding globulin and indexes of the concentration of the unbound plasma androgens in normal and hirsute subjects
J Clin Endocr 32, 717 - 728, 1971.
- Schmidt, H.
Giba-Tziampiri, O.
Rotteck, G.v.
Voigt, K.D.
Metabolism and mode of action of androgens in target tissue of male rats
Acta Endocr 73, 599 - 611, 1973.
- Scott, W. W.
Wade, J. C.
Medical treatment of benign nodular prostatic hyperplasia with Cyproteron-Acetate
J Urol 101, 81 - 90, 1969.
- Siiteri, P. K.
Wilson, J. D.
Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy
I. The formation and content of Dihydrotestosterone in the hypertrophic prostate of man
J Clin Invest 49, 1737 - 1745, 1970.

- Smith, D. R. Allgemeine Urologie
Urban u. Schwarzenberg; München,
Berlin, Wien 1968, 1. Auflage,
S. 273
- Stern, J. Distribution and metabolism of
Eisenfeld, A. I. $3H$ -Testosterone in castrated male
rats; effects of Cyproteron-Acetat,
Progesteron and unlabeled testosterone
Endocrinology 88, 1117 - 1125, 1971.
- Tveter, R. I. Uptake and metabolism in vivo of
Aakvaag, A. testosterone-1,2- $3H$ by accessory
sex organs of male rats; influence
of some hormonal compounds
Endocrinology 85, 683 - 689, 1969.
- Vahlensieck, W. Behandlung der Prostatahypertrophie
Godde, St. mit Gestagenen
München Med Wschr 110, 1573 - 1575,
1968.
- Walsh, P. Mechanism of androgenic action:
Korenmann, G. effect of specific intracellular
inhibitors
J Urol 105, 850 - 857, 1971.
- White, J. W. The results of double castration
in hypertrophy of the prostate
Ann Surg 22, 1 - 6, 1895
- Wilson, J. D. Estrogen and Androgen controll of
Loeb, P. M. cell biosynthesis in target organs
Metab Control Mech Neoplas 1965,
375 - 381.

8. ANHANG: STATISTISCHE AUSWERTUNG

Bezeichnung der Gruppen:

Gruppe I: Kontrollgruppe; keine Vorbehandlung

Gruppe II: Vorbehandlung mit 300mg Cyproteron-Acetat/die,
an 5 Tagen hintereinander

Gruppe III: Vorbehandlung mit 200mg Gestonoron-Capronat/die,
an 5 Tagen hintereinander

Gruppe IV: Vorbehandlung mit 200mg Gestonoron-Capronat
jeden 2. Tag, an insgesamt 3 Tagen

Gruppenumfang bei allen 4 Gruppen: $n = 4$.

Ergebnisse:

1. Kurvenverlauf der Gesamtaktivität im Plasma

Gruppe	n	$\bar{x}$	s
I	4	1113.00	172.311
II	4	1272.75	254.532
III	4	1009.75	220.412
IV	4	1243.00	170.659

Tabelle der Varianzanalyse:

Quelle	SAQ	F.G.	MAQ
zwischen	177540.25	3	59180.08
innerhalb	516553.50	12	43046.13
total	694093.75	15	

$F = 1.37481$ nicht signifikant

2. Kurvenverlauf der Dihydrotestosteron-Konzentration im Plasma

Gruppe	n	$\bar{x}$	s
I	4	2578.50	844.158
II	4	1523.00	1021.790
III	4	1260.50	107.037
IV	4	1563.00	676.403

Tabelle der Varianzanalyse:

Quelle	SAQ	F.G.	MAQ
zwischen	4044457.000	3	1348152.33
innerhalb	6676912.000	12	556409.33
total	10721369.000	15	

$F = 2.42295$ nicht signifikant

3. Aufnahme der Aktivität in das Adenomgewebe

Gruppe	n	$\bar{x}$	s
I	4	9329.25	2147.11
II	4	11939.25	2914.79
III	4	4564.25	526.20
IV	4	14436.00	1570.51

Tabelle der Varianzanalyse

Quelle	SAQ	F.G.	MAQ
zwischen	213672054.1	3	71224018.0
innerhalb	47548412.2	12	3962367.7
total	261220466.4	15	

$F = 17.97512$ $p < 0,01$

Dunnett-Test:

a) Gruppe II gegen Kontrollgruppe

$t = 1.85429$ nicht signifikant

b) Gruppe III gegen Kontrollgruppe

$t = 3.38533$, F.G. = 12, $p < 0,05$

c) Gruppe IV gegen Kontrollgruppe

$$t = 3.62812, \text{ F.G.} = 12, p < 0,05$$

4. Aufnahme des Testosteron in das Adenomgewebe

Gruppe	n	$\bar{x}$	s
I	4	2862.25	1361.02
II	4	1874.25	1631.55
III	4	937.25	532.33
IV	4	3167.75	2512.06

Tabelle der Varianzanalyse:

Quelle	SAQ	F.G.	MAQ
zwischen	12301340.75	3	4100446.91
innerhalb	33324513.00	12	2777042.75
total	45625853.75	15	

$$F = 1.47655 \text{ nicht signifikant}$$

5. Dihydrotestosteron-Konzentration im Adenomgewebe

Gruppe	n	$\bar{x}$	s
I	4	3561.75	461.73
II	4	6416.25	1103.52
III	4	2425.25	416.86
IV	4	6910.25	1134.92

Tabelle der Varianzanalyse:

Quelle	SAQ	F.G.	MAQ
zwischen	56939596.75	3	18979865.58
innerhalb	8677015.00	12	723084.58
total	65616611.75	15	

$$F = 26.24847 \quad p < 0,01$$

Dunnett-Test:

a) Gruppe II gegen Kontrollgruppe

$$t = 4.74737, \text{ F.G.} = 12, \text{ p} < 0,01$$

b) Gruppe III gegen Kontrollgruppe

$$t = 1.89012, \text{ F.G.} = 12, \text{ nicht signifikant}$$

c) Gruppe IV gegen Kontrollgruppe

$$t = 5.56892, \text{ F.G.} = 12, \text{ p} < 0,01$$

6. Mengenverhältnis der gebildeten 5alpha-Reduktionsprodukte zu dem in das Adenom aufgenommene Testosteron

Gruppe	n	$\bar{x}$	s
I	4	0.62	0.228
II	4	0.26	0.233
III	4	0.36	0.159
IV	4	0.36	0.302

Tabelle der Varianzanalyse:

Quelle	SAQ	F.G.	MAQ
zwischen	0.309	3	0.103
innerhalb	0.654	12	0.054
total	0.964	15	

$$F = 1.89079 \text{ nicht signifikant}$$

L e b e n s l a u f

Am 13. August 1949 wurde ich als vierter Sohn des Bundesbahnbeamten Bruno Lewark und seiner Frau Maria, geb. Kurz, in Kaiserslautern geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Kaiserslautern von 1956 bis 1960 ging ich auf das Gymnasium am Rittersberg. Im Juni 1968 bestand ich an dieser Schule die Reifeprüfung und begann im Wintersemester 1968/69 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studium der Zahnmedizin. Im Oktober 1969 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung, und im März 1971 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Am 8. November 1973 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß der Johannes-Gutenberg Universität die Zahnärztliche Prüfung.

Zur Zeit bin ich noch als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten beschäftigt.

